

#9

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-109176

(43) 公開日 平成8年(1996)4月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/36				
A 6 1 K 31/425	ADP			
	AED			

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平6-244283	(71) 出願人	591039263 鳥居薬品株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目4番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)10月7日	(71) 出願人	000000055 アサヒビール株式会社 東京都中央区京橋3丁目7番1号
		(72) 発明者	杉本 篤 千葉県山武郡大網白里町上谷新田408-32
		(72) 発明者	松井 真一 千葉県柏市逆井藤ノ台29-15
		(72) 発明者	平良 盛三 千葉県千葉市美浜区幸町2-19-10
		(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)

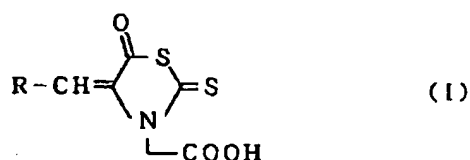
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソローダニンN酢酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 新規イソローダニンN酢酸誘導体を含有するアルドース還元酵素阻害剤を提供する。

【構成】 下記式 (I)



〔式中、Rは置換されていないか少なくとも1個の

(a) ハロゲン原子、(b) トリフルオロメチル基、

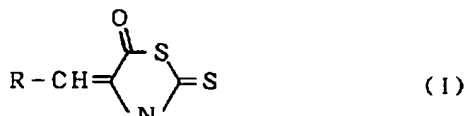
(c) 水酸基、(d) ニトロ基、(e) カルボキシ基、(f) メトキシカルボニル基、(g) 炭素数1から4のアルキル基で置換されているアミノ基、

(h) 炭素数1から8のアルキル基、アルコキシもしくはアルキルチオ基、(i) フェニル基、(j) フェノキシ基、(k) ベンジロキシ基、(l) メチレンジオキシ基、(m) エチレンジオキシ基、または(n) アセトアミド基で置換されているフェニルもしくはナフチル基、または少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか一種を一個以上含む単環状もしくは二環状複素環を表す〕で示されるイソローダニンN酢酸誘導体またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



式中、Rは置換されていてもよいが少なくとも1個の(a)ハロゲン原子、(b)トリフルオロメチル基、(c)水酸基、(d)ニトロ基、(e)カルボキシル基、(f)メトキシカルボニル基、(g)炭素数1から4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h)炭素数1から8のアルキル基、アルコキシ基もしくはアルキルチオ基、(i)フェニル基、(j)フェノキシ基、(k)ベンジロキシ基、(l)メチレンジオキシ基、(m)エチレンジオキシ基、または(n)アセトアミド基で置換されているフェニルもしくはナフチル基、または少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか一種を一個以上含む単環状もしくは二環状複素環を表す、で示されるイソローダニンN酢酸誘導体またはその塩。

【請求項2】 Rは置換されていないか少なくとも1個の(a)ハロゲン原子、(b)トリフルオロメチル基、(c)水酸基、(d)ニトロ基、(e)カルボキシル基、(f)メトキシカルボニル基、(g)炭素数1から4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h)炭素数1から8のアルキル基、アルコキシ基もしくはアルキルチオ基、(i)フェニル基、(j)フェノキシ基、(k)ベンジロキシ基、(l)メチレンジオキシ基、(m)エチレンジオキシ基、または(n)アセトアミド基で置換されているフェニル基を表す、請求項1に記載のイソローダニンN酢酸誘導体またはその塩。

【請求項3】 Rは置換されていないか少なくとも1個の(a)ハロゲン原子、(b)トリフルオロメチル基、(c)水酸基、(d)ニトロ基、(e)カルボキシル基、(f)メトキシカルボニル基、(g)炭素数1から4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h)炭素数1から8のアルキル基、アルコキシ基もしくはアルキルチオ基、(i)フェニル基、(j)フェノキシ基、(k)ベンジロキシ基、(l)メチレンジオキシ基、(m)エチレンジオキシ基、または(n)アセトアミド基で置換されているナフチル基を表す、請求項1に記載のイソローダニンN酢酸誘導体またはその塩。

【請求項4】 Rは置換されていないか少なくとも1個の(a)ハロゲン原子、(b)トリフルオロメチル基、(c)水酸基、(d)ニトロ基、(e)カルボキシル基、(f)メトキシカルボニル基、(g)炭素数1から4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h)炭素数1から8のアルキル基、アルコキシ基もしくはアルキルチオ基、(i)フェニル基、(j)フェノキシ基、(k)ベンジロキシ基、(l)メチレンジオキシ

シ基、(m)エチレンジオキシ基、または(n)アセトアミド基で置換されているアントリル基を表す、請求項1に記載のイソローダニンN酢酸誘導体またはその塩。

【請求項5】 Rは少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか一種を一個以上含む単環状または二環状複素環を表す、請求項1に記載のイソローダニンN酢酸誘導体またはその塩。

【請求項6】 請求項1から5に示すイソローダニンN酢酸誘導体または無毒性塩を有効成分として含有するアルドース還元酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なイソローダニンN酢酸誘導体、その製造方法、およびイソローダニンN酢酸誘導体を有効成分とするアルドース還元酵素阻害剤に関する。

【0002】

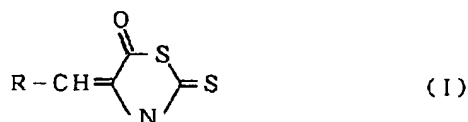
【従来の技術】従来より糖尿病治療薬としては、インシュリンや血糖降下剤が広く用いられているが、糖尿病は、単なる糖代謝異常のみならず種々の合併症を随伴する。糖尿病合併症の一因としてポリオール代謝経路のアルドース還元酵素が近年注目されている。アルドース還元酵素はグルコース、ガラクトースなどを対応するポリオールであるソルビトール、ガラクトチースなどに還元する酵素であり、これらのポリオールが水晶体、末梢神経、腎臓等の細胞に蓄積され、合併症が起こることが知られている。そこでアルドース還元酵素を阻害することにより糖尿病の合併症を治療あるいは予防する試みが行われている。例えば特開昭57-28073号、同57-28074号、同57-28075号、同57-40478号、同60-156378号、同61-56175号、同64-71873号、特開平2-124878号、同2-28168号等のローダニンを基本骨格としたアルドース還元酵素阻害剤が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、優れたアルドース還元酵素阻害剤を提供すべく研究を重ねた結果、新規なイソローダニンN酢酸が強力なアルドース還元酵素阻害作用を示すことを見だし、本発明を完成させた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(1)【化2】



式中、Rは置換されていてもよいが少なくとも1個の(a)ハロゲン原子、(b)トリフルオロメチル基、(c)水酸基、(d)ニトロ基、(e)カルボキシル基、(f)

メトキシカルボニル基、(g) 炭素数1から4のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(h) 炭素数1から8のアルキル基、アルコキシ基もしくはアルキルチオ基、(i) フェニル基、(j) フェノキシ基、(k) ベンジロキシ基、(l) メチレンジオキシ基、(m) エチレンジオキシ基、または(n) アセトアミド基で置換されているフェニルまたはナフチル基、または少なくとも窒素、酸素、硫黄原子のうちいずれか一種を一個以上含む単環状もしくは二環状複素環を表す、で示されるイソローダニンN酢酸誘導体またはその塩に関する。

【0005】特許請求の範囲を含む本明細書中のアルキル基は、直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。Rが表す置換されていないか少なくとも1個の(a)から

(n)の置換基で置換されているフェニル基としては、フェニル、2-、3-または4-プロモフェニル、2-、3-または4-ヨードフェニル、2-、3-または4-クロロフェニル、2、4-ジクロロフェニル、2、4、6-トリクロロフェニル、2、3、4、5、6-ペンタフルオロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-または4-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシ-5-クロロフェニル、2-、3-または4-ニトロフェニル、2-、3-または4-カルボキシフェニル、2-、3-、または4-メトキシカルボニルフェニル、2-、3-または4-アミノフェニル、4-

(N, N-ジメチル)アミノフェニル、4-(N, N-ジエチル)アミノフェニル、4-アセトアミドフェニル、2-、3-または4-トリル、2-、3-または4-エチルフェニル、2-、3-または4-イソプロピルフェニル、2-、3-または4-tert-ブチルフェニル、4-sec-ブチルフェニル、2-、3-、または4-n-ブチルフェニル、2、3、または4-ヘキシルフェニル、2、4-ジメチルフェニル、2、5-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、(2-イソプロピル-5-メチル)フェニル、2、6-ジイソプロピルフェニル、(2-tert-ブチル-4-メチル)フェニル、2、4-ジ-tert-ブチルフェニル、2、6-ジ-tert-ブチルフェニル、3、5-ジ-tert-ブチルフェニル、2、4、6-トリメチルフェニル、(2-tert-ブチル-4、6-ジメチル)フェニル、2、4、6-トリ-tert-ブチルフェニル、2-、3-または4-メトキシフェニル、2-、3-または4-エトキシフェニル、2-、3-、または4-ブトキシフェニル、2-、3-、または4-ヘキシロキシフェニル、2-、3-、または4-フェノキシフェ

ニル、2-、3-、または4-ベンジロキシフェニル、3、4-ジメトキシフェニル、3、4-ジベンジロキシフェニル、3、4、5-トリメトキシフェニル、2-、3-または4-メチルチオフェニル、2-、3-または4-エチルチオフェニル、4-ビフェニル、3、4-メチレンジオキシフェニル、3、4-エチレンジオキシフェニル等が挙げられる。

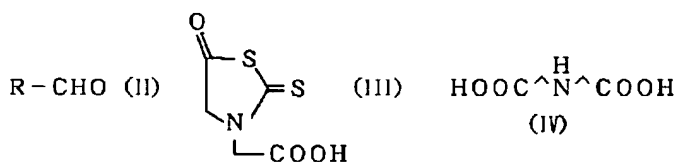
【0006】Rが表す置換されていないか少なくとも1個の(a)ないし(n)の置換基で置換されているナフチル基としては、1-ナフチル、2-ナフチル、2-メトキシ-1-ナフチル、4-メトキシ-1-ナフチル、6-メトキシ-2-ナフチル等が挙げられる。

【0007】1種の窒素、酸素、硫黄を含む複素環基としてはキノリン、インドール、ピリジン、ピロール、フラン、チオフェンが挙げられる。Rが表す好ましい複素環基は、少なくとも窒素、酸素、または硫黄原子のうちのいずれか一種を一個以上含む単環性もしくは二環性の複素環基、より好ましくは芳香族性の複素環基であり、それらは無置換でも前述の置換基で適当に置換されていてもよい。

【0008】好ましいRは、2-ナフチル、4-メトキシ-1-ナフチル、フェニル、4-プロモフェニル、3-プロモフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニル、4-トリル、3-トリル、4-sec-ブチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ヘキシロキシフェニル、4-フェノキシフェニル、4-ベンジロキシフェニル、3、4-ジメトキシフェニル、3、4-ジベンジロキシフェニル、3、4、5-トリメトキシフェニル、3、4-メチレンジオキシフェニル、3、4-エチレンジオキシフェニル、4-ビフェニル、2-チエニル、2-フリル、2-ピロリル、3-インドリル、5-インドリル基である。

【0009】本発明に従えば、一般式(I)で示されるイソローダニンN酢酸誘導体は、一般式(II)で示される化合物と一般式(III) (式中、Rは前記と同じ意味を表す)で示される化合物を反応させて得られる。一般式(II)で示される化合物は一般式(IV)で示される化合物と二硫化炭素を反応させることにより得られる。

【化3】



【0010】化合物(II)と(III)の反応は、酢酸中、

酢酸ナトリウムの存在下、室温ないし反応溶媒の還流温

度の間で行われる。一般式 (III) で示される化合物は、新規化合物であり、アルカリ水溶液中、イミノニ酢酸と二硫化炭素とを反応させたあと、濃硫酸中で処理することにより製造できる。化合物 (II) と化合物 (III) との縮合で使用する触媒としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、アルコキサイド、および有機酸塩、メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、アニリン、ニコチン、ピペリジン、ピリジン、アンモニア等のアミン類および無水酢酸、無水プロピオン酸等の無水有機酸が挙げられる。化合物 (II) と化合物 (III) との割合は適宜選択できるが、一般には化合物 (II) に対して化合物 (III) を 0.9 から 1.2 倍モル程度使用するのが好ましい。反応は、通常室温で行われ、必要ならば、加温下で行い一般には溶媒の還流温度において有利に進行する。反応時間は、0.5 から 24 時間である。

【0011】溶媒には、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン等のエーテル類あるいは酢酸等が用いられる。反応生成物 (I) は、通常の精製手段、例えば再結晶法、シリカゲルなどの薄層クロマトグラフィ、カラムクロマトグラフィ、高速液体クロマトグラフィ等の手段により精製される。

【0012】本発明の化合物 (I) において、R とイソローダニン環の間には二重結合が 1 個存在するが、それに基づくいずれの立体異性体も本発明に含まれる。

【0013】一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法例えば、中和、イオン交換樹脂法などで塩に変換される。塩にはナトリウム、カリウムのごときアルカリ金属の塩、カルシウム、マグネシウムのごときアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩、及び薬学的に許容される（すなわち無毒性塩の）アミン類が含まれる。カルボン酸とそのような塩を形成する適当なアミン類はよく知られており、例えば理論上、アンモニアの 1 個またはそれ以上の水素原子がほかの基に置き換えられて得られるアミンが含まれる。1 個以上の水素原子が置換されている場合には、この他の基は、同じでも異なっても良いが、例えば炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1 または 2 のヒドロキシルアルキル基から選ばれる。好適な無毒性のアミン類としては、テトラメチルアンモニウム塩のごときテトラアルキルアンモニウム塩、およびメチルアミン塩、エチルアミン塩、イソプロピルアミン塩、tert-ブチルアミン類、シクロペンチルアミン塩、ベンジルアミン塩、フェネチルアミン塩、ピペリジン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、リジン塩、アルギニン塩のごとき有機アミン塩が挙げられる。

【0014】塩は、一般式 (I) で示される酸を公知の方法、例えば適当な溶媒中で一般式 (I) で示される酸

と適当な塩基、例えばアルカリ金属の水酸化物あるいは炭酸塩、水酸化アンモニウム、アンモニアまたは有機アミンを理論量ずつ反応して得られる。塩は溶媒を凍結乾燥するかあるいは、反応溶媒に充分不溶であるならば濾過するか、あるいは溶液を一部留去した後に濾過することにより単離される。

【0015】本発明の一般式 (I) で示されるイソローダニン誘導体は、アルドースを対応するポリオールに還元する酵素を阻害するのでアルドース還元酵素阻害剤として有用である。このことは慢性糖尿病の合併症、例えば循環器障害、腎障害、網膜症、糖尿病白内障、神経障害、感染症等で、アルドース還元酵素が関係する合併症として知られている神経痛のごとき神経障害、網膜症、糖尿病性白内障、尿細管腎障害の予防や治療に有用であることを意味する。

【0016】本発明に含まれる新規なイソローダニン誘導体としては、3-カルボキシメチル-4-ベンジリデン-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-メチルベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-カルボキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(2-ナフチルメチレン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-ジメチルアミノベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(2-チエニルメチレン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-ベンジロキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-メトキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(2-メトキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-アセトアミドベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-メトキシカルボニルベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-プロモベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-イソプロピルベンジリデン)-イソローダニン、

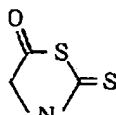
【0017】3-カルボキシメチル-4-(3-プロモベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(3,4-ジメトキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(n-ブトキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(3-メチルベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-ヘキシロキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-エトキシベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-メチルチオベンジリデン)-イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(3,4,5-トリメトキシ

ベンジリデン) -イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-フェニルベンジリデン) -イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(3, 4-エチレンジオキシベンジリデン) -イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(3, 4-ジベンジロキシベンジリデン) -イソローダニン、3-カルボキシメチル-4-(4-メトキシ-1-ナフチルメチレン) -イソローダニン、およびそれらの無毒性塩が挙げられる。

【0018】本発明の化合物の製造例を以下に示すが、本発明はこれらの例により限定されるものではない。

出発化合物イソローダニンN酢酸の合成

【化4】



イミノニ酢酸250gを二硫化炭素340ml、メタノール3.5リットルの混合溶媒に加え、激しく攪拌しながら水酸化ナトリウム(225.5g)水溶液(2.5リットル)をゆっくりと滴下した。滴下終了後2.5リットル以下に減圧濃縮した。残渣を75% H_2SO_4 (6リットル)中に45℃以下に保ちながら、激しく攪拌し

ながら滴下した。この反応混合物を氷(25リットル)にあげ、30分間攪拌すると結晶が析出してくる。この析出物を濾取し、乾燥後ヘキサン-酢酸エチルより再結晶すると標題の化合物が120g(33%)得られた。

【0019】本発明の目的化合物

例1

3-カルボキシメチル-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジリデン) -イソローダニン

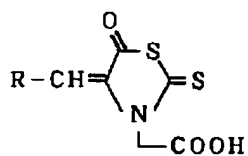
イソローダニンN酢酸1.91g(10mmol)、3, 4-メチレンジオキシベンズアルデヒド1.05g(7mmol)、無水酢酸ナトリウム1.64g(20mmol)を酢酸に加え、混合液を80℃にて20時間攪拌した。冷却後、反応混合物を攪拌しながら水に滴下すると結晶が析出してくる。これを濾取し乾燥すると標題の化合物が766mg(34%)得られた。

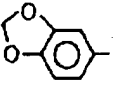
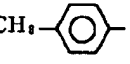
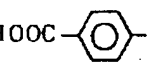

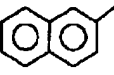
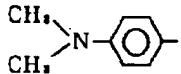

【0020】例2-27

異なるアルデヒドを用い、例1と同様にして表1に掲載の例2から27の化合物を得た。これらの化合物の物性も合わせて表1に示す。NMRはすべてDMSO- d_6 にて測定した。

【0021】

【表1】表1



例	R	収率(%)	NMR (PPM)
1		39	5.28(2H, s), 6.20(2H, s), 7.08(1H, s), 7.11(1H, s), 7.47(1H, d), 7.67(1H, s), 13.50(1H, bs)
2		20	2.34(3H, s), 5.20(2H, s), 7.08(1H, s), 7.23(2H, d), 7.68(2H, d)
3		20	5.20(2H, s), 7.19(1H, s), 7.77(2H, d), 7.95(2H, d), 13.29(1H, bs)
4		9	5.10(2H, s), 7.22(1H, s), 7.46-7.57(1H, m), 7.77-7.83(2H, m), 13.52(1H, bs)
5		24	5.18(2H, s), 7.20(1H, s), 7.58-8.01(6H, m), 8.35(1H, s)
6		8	3.14(6H, s), 5.32(2H, s), 6.83(2H, d), 7.02(1H, s), 8.07(2H, d), 13.45(1H, bs)
7		21	5.33(2H, s), 7.36(1H, t), 7.65(1H, s), 8.02(2H, s), 13.51(1H, bs)

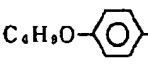

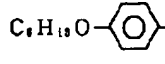
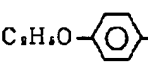
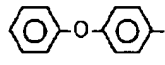
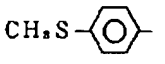
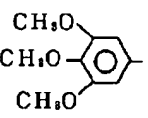
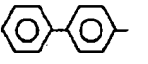
【表2】

表1 つづき

例	R	収率(%)	NMR (PPM)
8		13	5.27(2H, s), 5.30(2H, s), 7.14-7.19(3H, m) 7.42-7.57(5H, m), 7.97(2H, d), 13.53 (1H, bs)
9	CH_3O -	26	3.83(3H, s), 5.22(2H, s), 6.98-7.06(3H, m) 7.89(2H, d), 13.43(1H, bs)
10		4	3.81(3H, s), 5.18(2H, s), 6.91-6.98(2H, m) 7.06(1H, d), 7.39-7.45(1H, m)
11	CH_3CONH -	27	2.16(3H, s), 5.29(2H, s), 7.11(1H, s), 7.72 (2H, d), 7.90(2H, d), 10.33(1H, s), 13.52 (1H, bs)
12	CH_3OOC -	10	3.96(3H, s), 5.27(2H, s), 7.28(1H, s), 7.87 (2H, d), 8.05(2H, d), 13.54(1H, bs)
13	Br -	15	5.27(2H, s), 7.18(1H, s), 7.70(2H, d), 7.75 (2H, d), 13.55(1H, bs)
14		6	1.31(9H, d), 3.01(1H, sept), 5.90(2H, s), 7.18(1H, s), 7.38(2H, d), 7.81(2H, d), 13.50(1H, bs)
15		7	5.26(2H, s), 7.19(1H, s), 7.47(1H, t), 7.71 (1H, d), 7.77(1H, d), 8.02(1H, s), 13.53 (1H, bs)
16		22	3.47(3H, s), 3.92(3H, s), 5.31(2H, s), 7.11 (1H, s), 7.14(1H, s), 7.54(1H, d), 7.79(1H, s) 13.52(1H, bs)

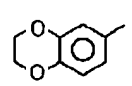
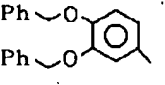
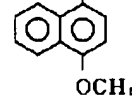
【表3】

表1 つづき

例	R	収率(%)	NMR (PPM)
17		23	1.03(3H, t), 1.53(2H, sext), 1.80(2H, quint), 2.59(2H, t), 5.13(2H, s), 7.08(2H, d), 7.15(1H, s), 7.97(2H, d), 13.50(1H, bs)
18		8	2.32(3H, s), 5.20(2H, s), 7.05-7.57(5H, m), 13.39(1H, bs)
19		2	0.85-0.90(3H, m), 1.20-1.44(6H, m), 1.67-1.77(2H, m), 4.01-4.06(2H, m), 5.22(2H, s), 6.96-7.05(3H, m), 7.88(2H, d), 13.42(1H, bs)
20		26	1.43(3H, t), 4.19(2H, q), 5.30(2H, s), 7.07(1H, d), 7.13(1H, s), 7.97(1H, d), 13.50(1H, bs)
21		26	5.29(2H, s), 7.06-7.34(6H, m), 7.50-7.57(2H, m), 7.94(2H, d), 13.56(1H, bs)
22		20	2.51(3H, s), 4.80(2H, s), 6.74(1H, s), 7.25(2H, d), 7.72(2H, d)
23		18	3.65(3H, s), 3.79(3H, s), 4.81(1H, d), 5.07(1H, d), 5.41(1H, d), 6.97(1H, s)
24		8	5.04(2H, s), 5.97(1H, s), 7.44-7.96(9H, m)

【表4】

表1 つづき

例	R	収率(%)	NMR (PPM)
25		26	4.36(2H, d), 4.46(2H, d), 5.28(2H, s), 7.00(1H, d), 7.07(1H, s), 7.48(1H, d), 7.66(1H, s), 13.49(1H, bs)
26		7	4.88(2H, s), 5.09(2H, s), 5.18(1H, s), 7.06(1H, s), 7.12-7.56(12H, m), 7.80(1H, s)
27		14	4.04(3H, s), 5.34(2H, s), 7.03(1H, d), 7.34-7.92(5H, m), 8.21-8.32(1H, m)

【0022】本発明の化合物の薬理学的記載
表2に本発明化合物のアルドース還元酵素阻害作用を示す。

実験方法

フラットの水晶体から得られたアルドース還元酵素を用いて、J. Pharmacol. Exp. Ther. 229: 226-230 (1984) の記載の方法に従って実験を行なった。結果を以下の表2に示す。例番号はそ

れぞれ上記例1～27の化合物に相当する。

【表5】

表2 アルドース還元酵素阻害活性 (in vitro)

例	I C ₅₀ (M)
1	9. 0×10 ⁻⁹
2	2. 8×10 ⁻⁷
3	2. 3×10 ⁻⁷
4	3. 2×10 ⁻⁷
5	2. 2×10 ⁻⁷
6	1. 5×10 ⁻⁷
7	3. 4×10 ⁻⁷
8	2. 4×10 ⁻⁷
9	2. 5×10 ⁻⁷
10	8. 0×10 ⁻⁸
11	5. 0×10 ⁻⁷
12	4. 6×10 ⁻⁷
13	2. 9×10 ⁻⁷
14	1. 7×10 ⁻⁷
15	3. 4×10 ⁻⁷
16	5. 6×10 ⁻⁷
17	3. 8×10 ⁻⁷
18	4. 6×10 ⁻⁷
19	4. 2×10 ⁻⁷
20	4. 3×10 ⁻⁷
21	1. 3×10 ⁻⁷
22	5. 1×10 ⁻⁷
23	7. 0×10 ⁻⁸

【表6】

表2 つづき

例	I C ₅₀ (M)
24	6. 0×10 ⁻⁷
25	2. 4×10 ⁻⁷
26	4. 0×10 ⁻⁸
27	3. 0×10 ⁻⁸

【0023】本発明化合物の有効性について、ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットを用いた実験例をしめす。糖尿病の実験例としてストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットに対する治療効果を示す。

【0024】糖尿病ラットの作製

SD系雄性ラットの尾静脈に、ストレプトゾトシンを60mg/ml/kgとなるように生理食塩水に溶解した溶液を1回投与し、糖尿病ラットを作製した。糖尿病の確認は、投与2週間後に尿糖および血糖値を測定することにより、糖尿病が発症していることを確認した。

【0025】赤血球中のソルビトール含量の測定方法

糖尿病ラットより採血し、ヘパリンを加え赤血球を遠心分離し、氷冷した生理食塩水で洗浄した後、溶血させ過塩素酸溶液を加え、除蛋白後炭酸2カリウムで中和し、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、及びニコチンアデニンヌクレオチド (NAD) を加え、蛍光光度計を用いて励起波長366nm、蛍光波長452nmで測定した結果を表3に示す。

【0026】

【表7】

表3 赤血球中のソルビトール含量

	ソルビトール含量* nmol/0.5ml PRC
正常動物	28.4
病態動物	54.5
例番号 1	36.5
例番号 3	41.3
例番号 6	40.2
例番号 7	38.8
例番号 8	41.6
例番号 14	37.9

*: 数値は赤血球0.5ml中のソルビトール含量を示し、正常動物の値に近いほど、効果がある。

【0027】坐骨神経中のソルビトール含量の測定

糖尿病ラットを放血致死後、直ちに坐骨神経を摘出し氷冷した。水分を良く取り除いた後、ガラス製ホモジナイザーに入れ、冷過塩素酸を加え、ホモジナイズ後炭酸2カリウムで中和し、遠心し、その上清についてソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、及びニコチンアデニンヌクレオチド (NAD) を加え、蛍光光度計を用いて

励起波長366nm、蛍光波長452nmで測定した (Malone, J. et al., Diabetes vol. 29 861-864 (1980)) 結果を表4に示す。

【0028】

【表8】

表4 坐骨神経中のソルビトール含量

	μ mole/g*
正常動物	2.6
病態動物	7.7
例番号 1	3.1
例番号 3	5.4
例番号 6	3.2
例番号 7	3.1
例番号 8	5.5
例番号 14	4.0

*: 数値は坐骨神経1g当たりのソルビトール含量を示し、正常動物の値に近いほど、効果がある。

【0029】神経伝達速度の測定

糖尿病ラットをペントバルビタールで麻酔し、腰部と膝の裏側の坐骨神経上の2点を経皮的に挿入した針電極を介し、電気刺激装置により刺激する。そのときの筋活動電位をひ腹筋に挿入した双極電極より、生体電気用前置増幅器を介し、メモリオシロスコープにて検出して、神

経伝達速度を測定した結果を表5に示す。表5から明らかのように、本発明化合物を投与された動物は神経伝達速度の改善が認められた。

【0030】

【表9】

表5 坐骨神経伝達速度

	MCV (m/s) *
正常動物	55
病態動物	25
例番号 1	43
例番号 3	52
例番号 6	44
例番号 7	39
例番号 8	40
例番号 14	47

*：数値は坐骨神経に刺激を与えた時の伝達速度を表し、正常動物の伝達速度に近いほど、効果がある。

【0031】本発明の化合物の例番号1、3、6、7、8、14について、ラットを用い、2週間以上連続経口投与を行ったところ、500mg/kgの量でなんら毒性的変化は認められなかった。

フロントページの続き

(72)発明者 牛島 太郎
千葉県千葉市緑区小食土町1180-69